

**Relabáló/refrakter Hodgkin lymphoma brentuximab vedotin kezelése -
hazai tapasztalatok**

**Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a
Hungarian retrospective study**

Dr Molnár Zsuzsa¹, Dr Pinczés László Imre², Dr Piukovics Klára³, Dr Istenes Ildikó⁴, Dr
Wolf Krisztina¹,

Dr Csukly Zoltán⁵, Dr Szomor Árpád⁶, Dr Illés Árpád², Dr Miltényi Zsófia²

¹Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvoskar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen,

³Szegedi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Hematológiai Osztály, Szeged, ⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvoskar, I. Belgyógyászati Klinika, ⁵Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest, ⁶Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Levelező szerző: Dr. Miltényi Zsófia, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt 98

email: miltenyizsofi@gmail.com

telefonszám:

Jelen közlemény más folyóiratban nem jelent meg, nem is került beküldésre sehova.

A levelező szerző elolvasta az Orvosi Hetilap szerzői útmutatóját.

Jelen közlemény megírása során a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: A kéziratot MZs és MZs írta, PLI az adatok feldolgozásában, azok értékelésében, a többi szerző a kezelésekből, az adatok összegyűjtésében és azok rendelkezésre bocsátásában vett részt.

A szerzők elolvasták és jóváhagyták a végleges változatot.

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

A szerzők köszönetet mondanak a kezelésben résztvevő valamennyi munkatársnak.

Összefoglalás

Bevezetés: A relabáló és refrakter Hodgkin lymphoma kezelése továbbra is nagy kihívást jelent. Nagy előrelépést jelentett a brentuximab-vedotin alkalmazása, mellyel jelenleg már jelentős hazai tapasztalatok is vannak.

Célkitűzés: A brentuximab vedotinnal kezelt magyar Hodgkin lymphomás betegek adatainak, a kezelés hatékonyságának elemzése.

Módszer: Hat hazai hematológiai osztályon 2013.01.01 és 2016.12.31 között brentuximab vedotinnal kezelt Hodgkin lymphomás betegek adatainak retrospektív elemzése.

Eredmények: Összesen 86 beteg részesült brentuximab vedotin kezelésben. A kezelés előtt a betegek 1/3-a korai, 2/3-a előrehaladott stádiumban volt. Autológ őssejttranszplantáció előtt alkalmazva 54 betegnél a teljes válaszarány 66.6%, ebből komplett remissziót a betegek 42.6%-a ért el. Autológ őssejttranszplantációt követően 30 beteg kapta, a teljes válaszarány 46.67%, a komplett remisszió 30% volt. Harminchat beteg csak monoterápiában kapta a készítményt, míg 50 beteg kombinációban, ebből 39 esetben bendamustinnal kombináltan.

A betegek mindössze 13.95 %-nál észleltünk mellékhatást, leggyakrabban bőrkiütést.

A betegek várható 5 éves teljes túlélése 78.7%, az átlagos progressziómentes túlélési idő 23,59 hónap (95% CI: 19,50-27,68).

Következtetés: A relabáló, vagy refrakter Hodgkin lymphomás betegek kezelésében jelentős előrelépést jelent a brentuximab vedotin kezelés alkalmazása, eredményeink a nemzetközi adatokhoz hasonlóak. A kombinációban történő korai alkalmazása további előrelépést jelenthet, ennek további vizsgálata szükséges.

Kulcsszavak: Hodgkin lymphoma, refrakter, relapszus, brentuximab vedotin, túlélés

Summary

Introduction: The treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma is still a major therapeutic challenge. The use of brentuximab vedotin, an anti-CD30 antibody-drug conjugate, represents a promising approach for these patients, however clinical outcomes have not yet been evaluated in Hungary.

Aim: Our aim was to assess the efficacy, safety and outcome of brentuximab vedotin treatment in Hungarian Hodgkin lymphoma patients.

Method: In this retrospective medical chart review we enrolled patients at 6 clinical sites countrywise who were diagnosed with Hodgkin lymphoma and received brentuximab vedotin between 2013.01.01 and 2016.12.31.

Results: A total of 86 patients were treated with brentuximab vedotin during the examined period. Before therapy initiation 66% of our patients had advanced-stage disease. Overall response rate to brentuximab vedotin, administered before autologous hematopoietic stem cell transplantation (n=54) was 66.6%, complete remission rate was 42.6%. Thirty patients received brentuximab vedotin after AHSCT, 46.67% responded to treatment, 30% achieved complete remission. Thirty-six patients received the drug as a single-agent therapy, 50 patients were given brentuximab vedotin in combination, 39 of them with bendamustine. Toxicity was observed only in 13.95% of our patients, most common symptom was skin rash. Based on our analysis the estimated 5-year overall survival rate was 78.7%, the estimated progression free survival rate was 23.59 months (95% CI: 19.50-27.68).

Conclusion: Brentuximab vedotin carries a substantial improvement in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Our results underline prior observations published in the literature. The use of brentuximab vedotin in combination can be beneficial, however further investigation is needed on the subject.

Keywords: Hodgkin lymphoma, refractory disease, relapse, brentuximab vedotin, survival

Korszerű kezelés megfelelő alkalmazásával a Hodgkin lymphomás (HL) betegek 75-80%-a véglegesen meggyógyul. A HL diagnózisának megállapítása után a terápiás döntés alapja a betegség klinikai stádiuma, bizonyos prognosztikus tényezők megléte, vagy hiánya, a beteg belgyógyászati állapota, szociális körülményei. A relabáló, vagy refrakter (R/R) HL standard kezelése, amennyiben a beteg általános állapota, életkora, kísérő betegségei lehetővé teszik, nagy dózisú kemoterápia, melyet autológ hemopoetikus őssejt átültetés (ASCT) követ. Fenti terápia mellett a betegek 40-60 %-ban érhető el komplett remisszió R/R HL-ban. A R/R betegségben a legfontosabb prognosztikus faktor a betegség kemoszenzitivitása, vagyis PET/CT-vel igazolt komplett metabolikus remisszió elérése az átültetést megelőzően [1]. Az ASCT után relabáló, vagy arra alkalmatlan betegek terápiája a 2000-es évek végéig megoldatlan volt. Az arra alkalmas, donorral rendelkező betegek redukált intenzitású kondicionálást követő allogén őssejt transzplantációja magas mortalitással járt, e mellett palliatív radio-, és kemoterápia volt a választható opció.

A R/RHL kezelésében nagy előrelépést jelentett a brentuximab-vedotin (BV) alkalmazása. A BV-nek három összetevője van: a CD30 ellenes antitest, a monomethyl auristatin E (MMAE) molekula, és egy, a kettőt kovalens kötéssel összekapcsoló, dipeptid. A CD 30 fehérje egy, a tumor necrosis faktorok csoportjába tartozó receptor, mely a Hodgkin és Sternberg- Reed sejtek felszínén szinte mindig kimutatható, egyéb sejtek felszínén ritkán észlelhető. A CD30-hoz való kapcsolódás után a gyógyszer endocytosis útján a lysosomákba jut, ahol katepszin segítségével a molekula szétválik. Az MMAE amikrotubulusokat roncsolva apoptosist vált ki. Az FDA (U.S. Food and Drug Administration) 2011 augusztusában gyorsított eljárásban törzskönyvezte R/R HL és R/R anaplasztikus nagy sejt lymphoma kezelésére ASCT-t követően, illetve két megelőző kezelés után, ha beteg ASCT-re nem volt alkalmas. Az European Medicines Agency (EMA) 2011 októberében azonos indikációban törzskönyvezte. A törzskönyvezést megalapozó klinikai vizsgálat eredményeit Younes és munkatársai [2] publikálták 2012-ben. Százkét ASCT után relabáló HL-s beteget kezeltek BV monoterápiával. A BV-t 1.8 mg/kg dózisban alkalmazták, 3 hetente, összesen maximum 16 ciklusban. A kezelést súlyos toxicitás, illetve progresszió esetén szakították meg. A teljes válaszarány (ORR) 75 %, a komplett remisszió aránya 34 %-os volt. A median PFS 5.6 hónapnak adódott. A leggyakoribb mellékhatás a szenzoros neuropathia volt, a betegek 42 %-ban. Kezeléssel összefüggő halálozást nem észleltek. Több szerző javasolja a BV alkalmazását monoterápiában, vagy bendamustinnal együtt elsődleges salvage kezelésként. Az esetek

jelentős százalékában (40-50 %) nem volt szükség kombinált, közepedózisú kemoterápiára [3-6].

A terápiás eredmények további javulása tapasztalható konszolidáló BV kezeléssel ASCT-t követően. Az AETHERA vizsgálatban rossz prognózisú RR HL-ban alkalmazták a BV-t monoterápiában, 3 hetente, összesen 16 ciklusban. A 2 éves PFS 65 %-os a BV-vel kezelt, míg 45 % a placeboval kezelt csoportban [7].

A BV kezelés hazánkban is elérhető, jelenleg tételes finanszírozás keretében. Így célul tűztük ki a kezeléssel szerzett eddigi tapasztalatok felmérését, ismertetését.

Módszer

Hat hazai hematológiai osztályon 2013.01.01 és 2016.12.31 között brentuximab vedotinnal kezelt Hodgkin lymphomás betegek adatait elemeztük retrospektív módszerrel. Az adatok statisztikai feldolgozása SPSS 15.0 programmal történt.

Eredmények

Összesen 86 beteg részesült BV kezelésben, klinikai adataikat az 1. táblázatban foglaltuk össze. A BV-t megelőző salvage kezelések medián ciklusa 3 (1-9) volt. A betegek 79%-a mentő kezelések részeként DHAP-t kapott. A BV előtti utolsó mentőkezelésre mindössze a betegek 47.67%-a ért el remissziót [komplett remisszió (CR): 23.25%, partialis remisszió (PR) 24.42%], 11.62%-nak stabil betegség (SD) volt igazolható, 32.56% pedig progrediált (PD). A BV kezelés előtt a betegek 25.58%-a korai, 54.65%-a előrehaladott stádiumban volt, 19.77%-ának nem ismert a pontos stádiuma.

Döntő többségben az ajánlott 1.8 mg/kg dózis került alkalmazásra, 3 hetente. Az alkalmazott medián ciklusszám ASCT előtt adva a gyógyszert 4 (1-16), ASCT után alkalmazva 6 (1-16) volt.

Autológ őssejttranszplantáció előtt 54 beteg részesült BV kezelésben. A teljes válaszarány 66.6%, ebből CR: 42.6%, PR: 24% volt. A betegek 1.85%-nál SD, 18.5%-nál PD volt véleményezhető.

Monoterápiában 16 beteg, kombinált kezelés részeként 34 beteg részesült (31 esetben bendamustinnal kombinálva). Mindkét formában 4 betegnél alkalmaztuk. Az ORR és CR vonatkozásában a két csoport között szignifikáns különbség nem volt (monoterápia ORR:

62.5%, CR: 43.75%, míg kombinált terápia ORR: 73.5%, CR: 47%). Az ASCT 19 betegnél történt meg ezt követően. Hat beteg meghalt progresszív betegség következtében, így ASCT nem történt. Két beteg a transzplantációt elutasította, egy beteg életkora, társbetegségei miatt nem volt alkalmas rá. A többi esetben további kezelésre volt szükség progresszív betegség miatt, így ASCT még nem történt 2016.12.31-ig.

ASCT-t követően 30 beteg kapott BV-t, az ORR: 46.67%, CR: 30%, PR: 16.67%, SD: 6.67%, PD: 20%. Önálló kezelésként 16 betegnél, bendamustinnal kombinálva 8 betegnél alkalmaztuk, mindkét formában 4 beteg kapta.

A betegek mindössze 13.95 %-nál észleltünk mellékhatást (1 neuropathia, 1 allergia, 4 bőrkiütés, 3 cytopenia, 3 pulmonalis).

A betegek várható 5 éves teljes túlélése 78.7% (1. ábra).

Az átlagos progressziómentes túlélési idő 23,59 hónap (95% CI: 19,50-27,68). (2. ábra)

Megbeszélés

Az BV 2011-es elfogadását követően több klinikai tanulmány és megfigyelés [8] 56-72%-os ORR-t ill. 17-38%-os CR arányt mutatott relabált, vagy refrakter betegeknél, de ezek a megfigyelések kis betegszám mellett voltak megfigyelhetőek. Az azóta eltelt időben a gyógyszer rutinszerű elérhetővé válása, egyre nagyobb számú beteganyagon tette lehetővé hatékonyságának vizsgálatát (2. táblázat). Monoterápiában az ORR 40-75 % (CR: 20-40%) [9-14], bendamustinnal kombinálva az ORR 93%, ebből a CR arány 74% volt [6]. Önálló kezelésként alkalmazva saját eredményeink a nemzetközi adatoknak megfelelnek. A kombinált kezeléssel valóban jobb hatékonyság volt észlelhető, de ez nem közelítette meg az irodalomban közöltek, melynek magyarázata lehet, hogy míg saját beteganyagunkban súlyosan előkezelt, többszörösen relabáló betegeket kezeltünk, addig LaCasce és mtsai [6] vizsgálatában a bendamustin-brentuximab vedotin kombinációt első relapszusban, vagy az első kezelésre refrakter betegeknél alkalmazták. Az ASCT előtt alkalmazva, a betegek mindössze 35 %-ban (19/54) történhetett meg az ASCT, a progresszív betegség miatt további kezelésekre volt szükséges. A betegek kis hányadánál észleltünk mindössze mellékhatást, mely részben magyarázható lenne a Hodgkin lymphomás betegek fiatalabb korával, de figyelembe véve a nemzetközi vizsgálatokban észlelt nagyobb arányt, inkább a pontosabb jelentés fontosságára hívja fel a figyelmet.

A BV 20 éve az első gyógyszer, melyet törzskönyveztek R/R HL kezelésében, valamint az első HL kezelésére alkalmas törzskönyvezett célzott terápia. R/R HL-ban a BV alkalmazható „híd” terápiaként, autológ, illetve allogén transzplantációt megelőzően, illetve monoterápia, vagy kombinált kezelés formájában transzplantációra nem alkalmas betegek kezelésében. Az ASCT után relabáló betegek median túlélése 25 hó volt a BV alkalmazása előtt, széleskörű alkalmazása óta 90 hónapra növekedett [15-16]. Hosszú után követés alapján a betegek kis százalékában a BV akár kuratív is lehet, konszolidáló transzplantáció nélkül is [17]. Kombinációban történő alkalmazásával (akár szekvenciális kezelésként kemoterápiával kiegészítve, akár kemoterápiával kombinálva) várhatóan még jobb eredmények érhetőek el, a betegek döntő többsége lehet PET negatív, s történhet meg az ASCT [18], mely mind a PFS, mind az OS további növekedését eredményezheti.

A R/R Hodgkin lymphoma kezelésében jelentős előrelépést jelentett a BV bevezetése (a kezelésben), de ennek a betegcsoportnak a kezelése továbbra sem megoldott. (Tekintettel arra, hogy a HL döntően a munkaképes korú fiatalok betegsége az eredmények további javítása elengedhetetlen). Számos szerző csökkentett intenzitású allogén transzplantációt javasol, a fiatal, jó általános állapotú, kemoszenzitív esetekben. Jelenleg számos klinikai vizsgálat zajlik immunmodulansok, hisztindeacetiláz gátlók, monoklonális antitestek alkalmazásával, illetve ezek egymással, vagy hagyományos kemoterápiás szerekekkel történt kombinációival, melyek eredményei a közeljövőben várhatók [18]. Célszerű a R/R betegeket klinikai vizsgálat keretén belül kezelni.

Irodalom

1. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al: Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2010;116(23): 4934-7.
2. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30(18): 2183-9.

3. Chen RW, Palmer J, Martin P, et al: Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin As First Line Salvage Therapy in Relapsed/Refractory HL Prior to AHCT ASH 2014. Abstract 501.A.
4. Rothe A, Sasse S, Goergen H, et al: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies without prior high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. ASH 2012 Abstract 2743.
5. LaCasce A, Bociek RG, Matous J, et al: Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. ASH 2014. Abstract 293.
6. LaCasce A, Bociek G, Sawas A, et al: Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active salvage treatment regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2015; 126: 3982.
7. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al: The AETHERA Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Hodgkin Lymphoma Progression Following Autologous Stem Cell Transplant ASH 2014. Abstract 673.)
8. Illés Á, Jóna Á, Miltényi Zs: Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015; 11: 451-459.
9. Sawas A, Connors JM, Kuruvilla J, et al: The combination of Brentuximab Vedotin (Bv) and Bendamustine (B) demonstrates marked activity in heavily treated patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL) and Anaplastic Large T-Cell Lymphoma (ALCL): results of an International Multi Center Phase I/II Experience. Blood 2015; 126: 586.
10. Salihoglu A, Elverdi T, Karadogan I, et al: Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. Ann Hematol. 2015; 94(3): 415-20.
11. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al: Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study

on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica*. 2016; 101(4): 466-73.

12. Bröckelmann PJ, Zagadailov EA, Corman S, et al: Brentuximab vedotin (BV) in patients who are ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT) with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (RRHL): a UK and Germany retrospective study. EHA congress 2016 Copenhagen, poster 2016 jun 10

13. Zinzani PL, Pellegrini C, Cantonetti M, et al: Brentuximab Vedotin in Transplant-Naïve Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients. *Oncologist*. 2015; 20(12): 1413-6.

14. Viviani S, Guidetti A, Dalto S, et al: Brentuximab vedotin (BV) an effective treatment for transplant ineligible patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL). EHA congress Vienna, poster 2015 jun 12

15. Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, et al: Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009; 146(2): 158–63.

16. Karuturi MSAS, Chen RW, Gopal AK, et al: Overall survival benefit for patients with relapsed Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant. *Blood* 2012; 120(21): 3701.

17. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al: Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125: 1236–1243.

18. Khan N, Moskowitz AJ: Where Do the New Drugs Fit in for Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep*. 2017; 12(3): 227-233.

Ábrák

1. ábra Brentuximab vedotinnal kezelt Hodgkin lymphomás betegek teljes túlélése

2. ábra Brentuximab vedotinnal kezelt Hodgkin lymphomás betegek progressziómentes túlélése